

Frida Fåk

Institutionen för Cell- och organismbiologi,
Lunds Universitet, Helgonavägen 3B,
223 62 Lund, Sverige

Läckande tarm

Läckande tarm: avgörande för utveckling av vissa sjukdomar?

Sammanfattning

Nya rön visar att tarmen läcker vid ett flertal olika sjukdomar och att detta läckage till och med tycks ha uppstått redan innan sjukdomen brutit ut.

Faktaruta: Tarmens fysiologi

När vi äter något börjar nedbrytningen av födan i munhålan och därefter i magsäckens sura miljö, för att sedan fortsätta i tunntarmen innan maten når tjocktarmen där bakterier hjälper till att bryta ner de sista matresterna. Tarmen är formad som ett långt, tunt rör som går genom hela buken, men en tät barriär mot "utsidan" upprätthålls genom att tarmepitelcellerna, enterocyterna, är länkade till varandra via så kallade tight junctions (Figs. 1 och 2). För att öka absorptionsytan är tarmen veckad så att långa, fingerliknande utskott, villi (tarmludd), bildas och varje enterocyt har i sin tur en veckad översta del som kallas mikrovilli. Man delar in tarmluddet i två regioner: en villus-region och en krypt-region (Fig. 3). Villus-regionen är involverad i nedbrytningen och absorptionen av födan, medan celler i kryptorna utsöndrar antibakteriella ämnen som gör att kryptan hålls relativt fri från bakterier. I kryptorna finns även tarmens stamceller, som ger upphov till nya tarmceller, vilka sedan vandrar upp längs villus-regionen.

Tarmen – en arena för bakterier och immunceller

Vår tarm har två motstridiga uppgifter: den ska ta upp näring ur födan vi äter, men samtidigt inte släppa igenom oönskade ämnen eller mikroorganismer. För att åstadkomma detta upprätthåller tarmen en tät barriär mot utsidan och dessutom finns flertalet av kroppens immunceller i tarmslemhinnan, där de ständigt fångar upp ämnen både från tarmens ut- och insida och är redo att sätta igång kroppens försvar av celler och

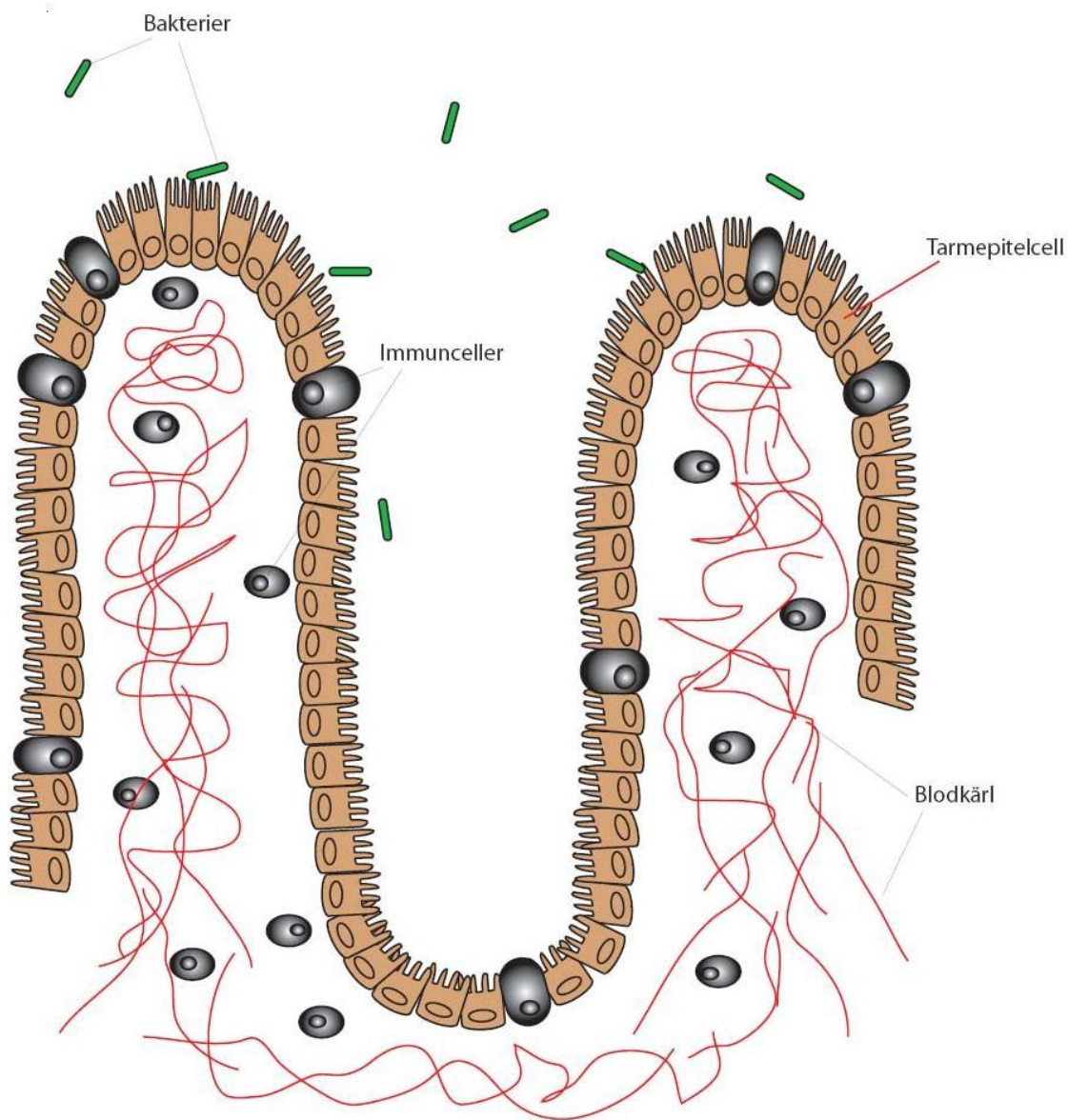
KORRESPONDENS

till Frida Fåk

Epost: Frida.Fak@cob.lu.se

Tel: +46-46-222 97 33

Fax: +46-46-222 45 39

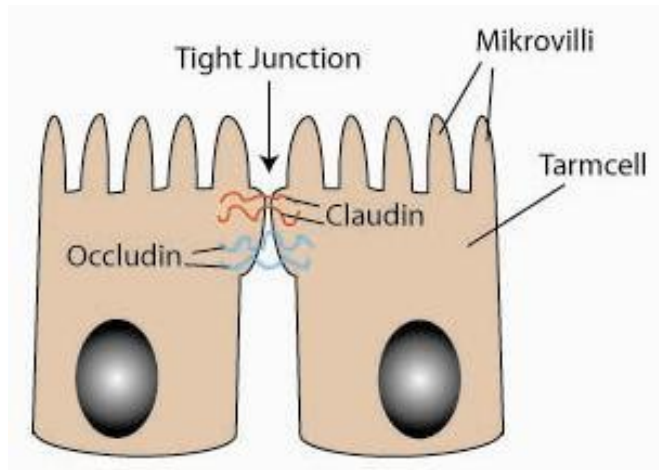


Figur 1. Tarmfludd. Tarmens yta är veckad för att öka absorptionsytan, vilket möjliggör ett stort upptag av näringsämnen. Fingerlika utskott, villi, och tarmcellernas mikrovilli ökar arean ytterligare.

antikroppar ifall någon obehörig mikroob eller giftig substans tagit sig igenom tarmbarriären. I tarmen finns fler bakterier än det finns celler i hela kroppen och alla dessa bakterier ska helst hålla sig på rätt sida av tarmen. Lyckas någon bakterie ta sig in till blodet på den andra sidan av tarmen, kan detta leda till döden, eftersom bakterierna snabbt kan föröka sig där. Den senaste forskningen visar dock att tarmen läcker vid ett flertal olika sjukdomar och att detta läckage till och med tycks ha uppstått redan innan sjukdomen brutit ut. Därför pågår nu intensiv forskning för att ta reda på vilken betydelse tarmbarriären har för utvecklingen av olika sjukdomar.

Tarmens barriärfunktion

Tarmens barriär kan påverkas av ett antal faktorer, såsom kost, bakterier, stress och olika sjukdomstillstånd. Om tarmen blir mer "öppen" än normalt, läcker oönskade ämnen genom den otäta tarmslemhinnan och vidare in i kroppen. Detta leder i sin tur ofta till ett immunsvaret hos kroppen, som kan göra att tarmen blir irriterad och inflammerad. I värsta fall kan man drabbas av blodförgiftning, om en elak bakterie lyckas ta sig över tarmbarriären och in i blodet.



Figur 2. Tarmcellerna är länkade till varandra via så kallade tight junctions. Occludin och claudin är två proteiner som bygger upp kopplingen mellan cellerna, förutom dessa finns det ytterligare ett antal proteiner, som är viktiga för kopplingens funktion.

Hur kan då tarmens barriär börja läcka? En del bakterier kan "prata" med enterocyterna och påverka deras tight junctions, så att tarmen blir mer genomsläpplig – vilket främjar invasion. Andra bakterier kan däremot hjälpa till att tätta tarmbarriären, men exakt hur detta går till vet man inte idag. Det man vet är, att så kallade probiotiska bakterier bildar ämnen som andra, sjukdomsalstrande bakterier dör av och att probiotika kan stimulera tarmens immunceller på ett sätt som är gynnsamt vid olika inflammationstillstånd.

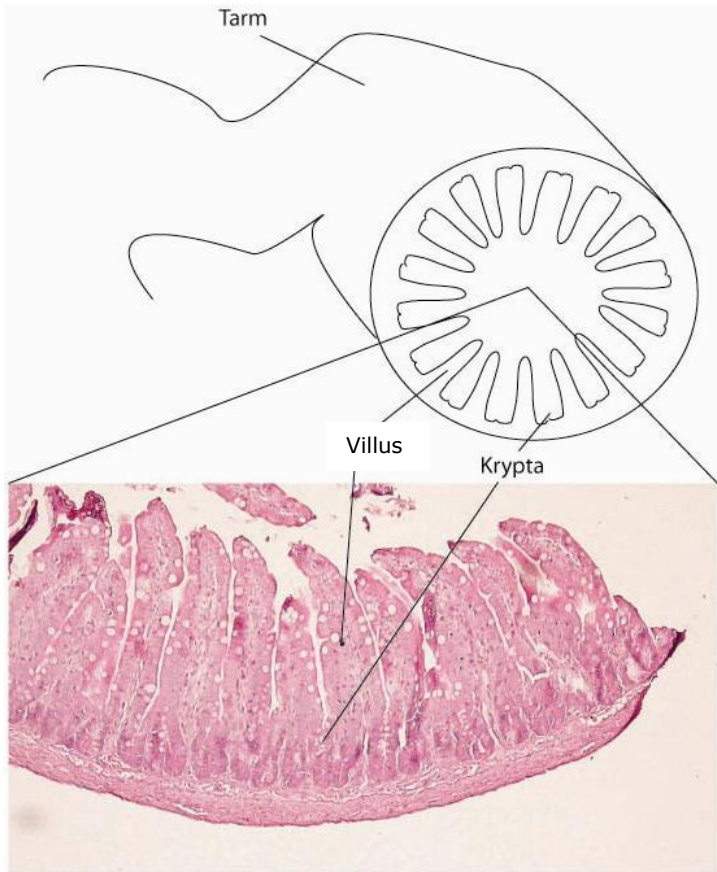
Stress öppnar också upp tarmbarriären och det är bl.a. därför som man kan få magproblem när man stressar för mycket. Exakt vilken mekanism som ligger bakom

är ännu okänd, men vårt centrala nervsystem står i nära kontakt med tarmens omfattande nervsystem, det enteriska nervsystemet. Man tror att tarmens immunförsvar är involverat i stressreaktionen i tarmen och man har också observerat att bakteriefloran förändras vid stress på så sätt att de "bra" laktobacillerna minskar i antal. Då kan "dåliga" bakterier öka i antal vilket irriterar tarmen.

Vad vi äter påverkar i hög grad tarmbarriärens genomsläpplighet. Cayenne-peppar och andra starka kryddor öppnar upp barriären, medan svart- och grönpeppar har motsatt effekt. Fibrer tycks också ha en stärkande effekt på tarmbarriären.

Läckande tarm vid många sjukdomstillstånd

Den senaste forskningen visar som sagt att tarmens genomsläpplighet är förhöjd vid ett antal sjukdomar, såsom diabetes typ I, multipel skleros, glutenintolerans samt vid olika inflammatoriska tarmsjukdomar och man undersöker för närvarande vilken roll tarmbarriären spelar för sjukdomarnas uppkomst.



Figur 3. Tvärsnitt av tarmen där dess långa, fingerliknande utskott, villi, kan ses.

I både djurförsök och humanstudier har man observerat att tarmbarriären är mer öppen redan innan diabetes bryter ut. Man skulle kunna tänka sig, att den öppna barriären släpper igenom ämnen som antingen irriterar tarmens immunceller och på så vis startar den autoimmuna reaktion som leder till att de insulinproducerande cellerna förstörs, eller att ämnen som liknar något protein som finns på dessa celler, kommer in i kroppen. Detta gör att immunförsvaret börjar reagera på proteinet och därmed också på de insulinproducerande cellerna. När en tillräckligt stor mängd celler har förstörts, kan kroppen inte längre reglera blodsockret och diabetes är ett faktum.

Även vid olika hudsjukdomar, såsom böjveckseksem och psoriasis, har man sett en försämrad tarmbarriärfunktion. Det är intressant att man i några kliniska studier med probiotiska bakterier, som ofta hjälper till

att täta tarmen, har lyckats förebygga uppkomsten av böjveckseksem. Det talar för att tarmens genomsläpplighet är av betydelse för dessa sjukdomar.

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där immunförsvaret felaktigt reagerar på delar av nervsystemet, vilket leder till en gradvis ökande förlamning i kroppen. Intressant nog finns det även här studier som pekar på att MS-patienter har en läckande tarm. Studier på möss har visat att probiotiska bakterier kan skydda mot MS, men det återstår att undersöka huruvida tarmbarriären har påverkats av bakterierna.

Varför tarmbarriären är mer öppen vid vissa sjukdomstillstånd är inte helt känt, men för att tarmen ska kunna upprätthålla en tät barriär krävs det att dess immunförsvaret är intakt. Defekter i det tarmassocierade immunsystemet kan leda till att utrymmet i kryptorna fylls med bakterier som annars skulle ha funnits endast på topparna av tarmvilli. Dessa bakterier kan då få enterocyternas tight junctions att öppna sig, vilket leder till en försämrad tarmbarriär. Man tror också att genetiska mutationer kan påverka de proteiner som reglerar tarmbarriären.

Framtida perspektiv – västvärldens sjukdomar

Många av de autoimmuna sjukdomarna har en högre förekomst i norra Amerika och norra Europa. Det spekuleras i om detta kan bero på att vi i västvärlden har en för ren miljö omkring oss, vilket gör att vi lättare drabbas av allergier och autoimmuna sjukdomar. Användningen av antibiotika vid förlossningar är större i västvärlden, och forskning visar att antibiotika rubbar mag-tarmkanalens naturliga flora, så att halten dåliga bakterier (t.ex. medlemmar i familjen *Enterobacteriaceae*) ökar på bekostnad av nyttiga bakterier (t.ex. laktobaciller och bifidobakterier). Den tidiga, koloniserande bakteriefloran har visat sig vara av betydelse för uppkomsten av sjukdomar senare i livet och eftersom bakterier kan påverka tarmbarriären är steget inte långt att tro, att det kan vara bakteriefloran som påverkar tarmbarriären i tidig ålder. Alltså skulle man kanske kunna förhindra utvecklandet av ett flertal sjukdomar genom att påverka den koloniserande floran och till och med bota sjukdomar genom att försöka få bort bakterier som får tarmen att läcka och bli irriterad. En tät tarm tycks helt enkelt vara nödvändig för att man ska må bra.

Referenser

1. Arrieta, M.C., Bistritz, L. and Meddings, J.B. (2006) Alterations in intestinal permeability. *Gut* 55:1512-1520.
2. Farhadi, A., Banan, A., Fields, J. and Keshavarzian, A. (2003) Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 18:479-497.

Uppgifter

1. Ta reda på lite mer om autoimmuna sjukdomar.
2. För en "tarm-dagbok" där du under en vecka/månad skriver upp hur magen känns (magont, uppblåsthet mm) och sen försöker koppla det till hur stressad du är och vad du ätit. Sen kan du testa att äta någon probiotisk produkt och känna efter om magen på något sätt förändras.